



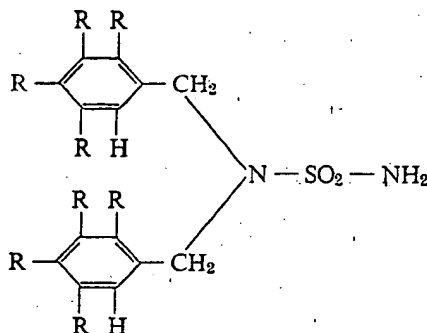
AUSLEGESCHRIFT

1231 690

Nummer: 1 231 690
 Aktenzeichen: S 95069 IV b/12 o
 Anmeldetag: 19. Januar 1965
 Auslegetag: 5. Januar 1967

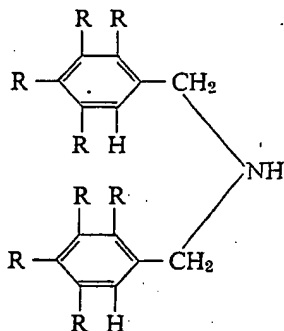
1

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von N,N-Dibenzylsulfamiden der allgemeinen Formel I



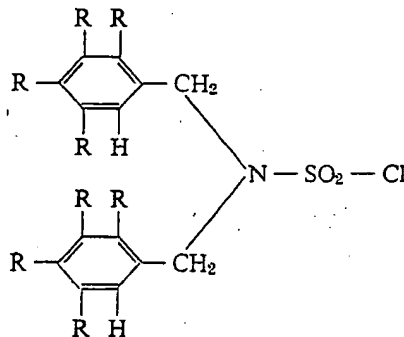
worin der Rest wahlweise für Wasserstoff oder Chlor stehen kann, und ist dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

a) ein N,N-Dibenzylamin der allgemeinen Formel II



mit Sulfamid umgesetzt oder

b) ein N,N-Dibenzylamin der Formel II zuerst mit Sulfurylchlorid und die so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel III



mit Ammoniak umgesetzt, oder

Verfahren zur Herstellung von N,N-Dibenzylsulfamiden

Anmelder:

Sandoz A. G., Basel (Schweiz)

Vertreter:

Dr. W. Schalk, Dipl.-Ing. P. Wirth,
 Dipl.-Ing. G. E. M. Dannenberg
 und Dr. V. Schmied-Kowarzick, Patentanwälte,
 Frankfurt/M., Große Eschenheimer Str. 39

Als Erfinder benannt:

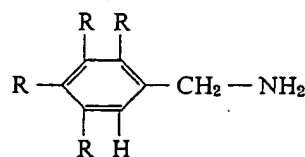
Dr. William J. Houlihan,
 Mountain Lakes, N. J. (V. St. A.)

Beanspruchte Priorität:

V. St. v. Amerika vom 22. Januar 1964 (339 354),
 vom 8. Dezember 1964
 (416 907)

2

c) mindestens 2 Mol einer Verbindung der Formel IV



als freie Base oder in Form eines Salzes mit 1 Mol Sulfamid in Gegenwart von Pyridin umgesetzt.

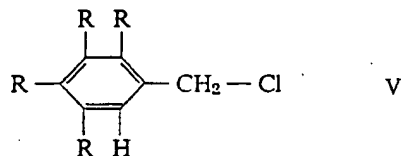
Beim Verfahren gemäß Ausführungsform c) werden symmetrische Verbindungen erhalten, d. h. solche, in denen beide Benzylreste in einem Molekül gleich sind.

Eine Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II mit Sulfamid in Gegenwart eines tertiären Amins als Lösungsmittel auf Temperaturen zwischen 50 und 250°C, vorteilhafterweise zwischen 55 und 125°C, z. B. Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches, erhitzt.

Als tertiäre Amine können erfindungsgemäß beispielsweise Trialkylamine, Monoaryldialkylamine oder

basische, stickstoffhaltige Heterocyclen, wie z. B. Pyridine, Chinoline und N-nied. Alkyl-pyrrole, verwendet werden.

Die Ausgangsprodukte der allgemeinen Formel II sind entweder bekannt oder können so hergestellt werden, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel IV (s. oben) mit Verbindungen der allgemeinen Formel V



worin R die obige Bedeutung besitzt, in einem inerten organischen Lösungsmittel und in Gegenwart eines säurebindenden Agens umgesetzt. Als säurebindendes Agens kann auch die Verbindung der allgemeinen Formel IV im Überschuß verwendet werden.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I zeichnen sich durch einen primär stimulierenden Effekt auf das Zentralnervensystem aus, und zwar besonders das N,N-Dibenzylsulfamid. Diejenigen erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen, deren Phenylreste durch mindestens 1 Chloratom substituiert sind, besitzen außerdem krampflösende und blutdrucksenkende Wirkung.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, vor allem das N,N-Dibenzylsulfamid, sollen daher in der Therapie als Antidepressiva verwendet werden, die chloresubstituierten N,N-Dibenzylsulfamide als Anticonvulsiva und das N-2,4-Dichlorbenzyl-N-benzylsulfamid als blutdrucksenkendes Mittel. Die mittlere tägliche Dosis beträgt für das N,N-Dibenzylsulfamid zwischen 35 und 42 mg, für die anderen Verbindungen zwischen 200 und 350 mg.

In den nachfolgenden Beispielen, die die Ausführungen des Verfahrens erläutern, erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden und sind unkorrigiert.

Beispiel 1

N,N-Dibenzylsulfamid

Eine Lösung von 21,7 g (0,11 Mol) Dibenzylamin und 9,6 g (0,1 Mol) Sulfamid in 40 ccm Pyridin wird unter Rühren am Rückfluß so lange erhitzt, bis keine Gasentwicklung mehr festzustellen ist. Das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt und der viskose Rückstand aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Das dabei erhaltene N,N-Dibenzylsulfamid hat einen Schmp. von 71,5 bis 74°.

Beispiel 2

N-Benzyl-N-3,4-dichlorbenzylsulfamid

a) N-Benzyl-3,4-dichlorbenzylamin

Eine Mischung, bestehend aus 107 g (1,0 Mol) Benzylamin, 78 g (0,4 Mol) α,3,4-Trichlortoluol und 400 ccm absolutem Toluol, wird während 15 Stunden unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das ausgefallene Benzylamin-hydrochlorid abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum am Rotationsverdampfer eingengt und der

Rückstand destilliert. Dabei erhält man das N-Benzyl-N-3,4-dichlorbenzylamin vom Sdp. 177 bis 179°/1,75 mm, $n_D^{20} = 1,5935$.

b) N-Benzyl-N-3,4-dichlorbenzylsulfamid

Eine Lösung von 13,2 g (0,05 Mol) N-Benzyl-N-3,4-dichlorbenzylamin und 7,0 g (0,07 Mol) Sulfamid in 100 ccm Pyridin wird unter Rühren so lange am Rückfluß erhitzt, bis keine Gasentwicklung mehr auftritt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Vakuum entfernt und der viskose Rückstand aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Dabei erhält man das N-Benzyl-N-3,4-dichlorbenzylsulfamid vom Schmp. 95 bis 96°.

Beispiel 3

N-Benzyl-N-2,4-dichlorbenzylsulfamid

a) N-Benzyl-N-2,4-dichlorbenzylamin

Eine Mischung, bestehend aus 53,5 g (0,5 Mol) Benzylamin, 39 g (0,2 Mol) α,2,4-Trichlortoluol und 200 ccm Toluol, wird, wie im Beispiel 2, a) beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Das dabei erhaltene N-Benzyl-N-2,4-dichlorbenzylamin hat einen Sdp. von 178 bis 181°/0,4 mm, $n_D^{20} = 1,5930$.

b) N-Benzyl-N-2,4-dichlorbenzylsulfamid

Eine Lösung von 13,2 g (0,05 Mol) N-Benzyl-N-2,4-dichlorbenzylamin und 7,0 g (0,07 Mol) Sulfamid in 40 ccm Pyridin wird unter Rühren am Rückfluß so lange erhitzt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Vakuum entfernt und der viskose Rückstand aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Das dabei erhaltene N-Benzyl-N-2,4-dichlorbenzylsulfamid hat einen Schmp. von 95,5 bis 97°.

Beispiel 4

N,N-Bis-(2,4-dichlorbenzyl)-sulfamid

Eine Lösung von 36,6 g (0,11 Mol) Bis-(2,4-dichlorbenzyl)-amin und 9,6 g (0,10 Mol) Sulfamid in 40 ccm Pyridin wird unter Rühren am Rückfluß so lange erhitzt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Vakuum entfernt, der viskose Rückstand aus Methanol-Wasser umkristallisiert und dabei das N,N-Bis-(2,4-dichlorbenzyl)-sulfamid erhalten. Schmp. 123 bis 124°.

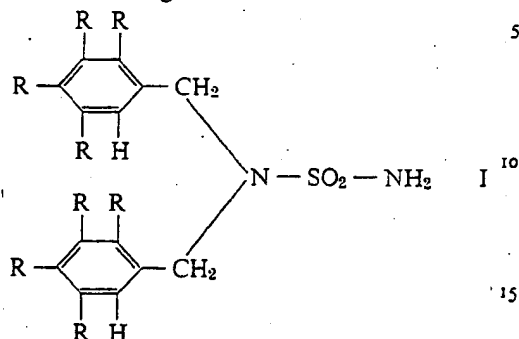
Beispiel 5

N,N-Bis-(2,4-dichlorbenzyl)-sulfamid

Eine Mischung, bestehend aus 21,3 g (0,1 Mol) salzsaurem Salz von 2,4-Dichlorbenzylamin, 11,2 g (0,11 Mol) Triäthylamin, 4,8 g (0,05 Mol) Sulfamid und 150 ccm Pyridin, wird während 8 Stunden unter Rühren am Rückflußkühler erhitzt. Das Lösungsmittel wird anschließend am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit 350 ccm Wasser gewaschen. Das wasserunlösliche Material wird aus Isopropanol umkristallisiert, das dabei erhaltene N,N-Bis-(2,4-dichlorbenzyl)-sulfamid hat einen Schmp. von 123 bis 124°C.

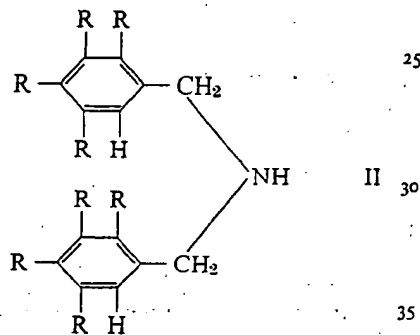
Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von N,N-Dibenzylsulfamiden der allgemeinen Formel I



worin der Rest R wahlweise für Wasserstoff oder Chlor stehen kann, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

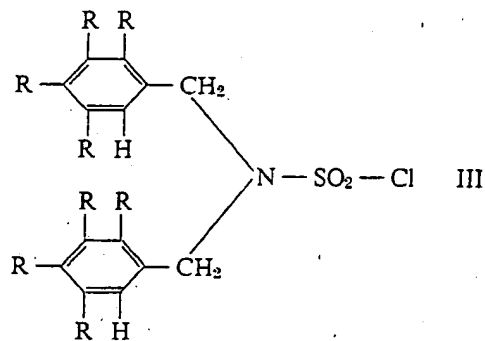
a) ein N,N-Dibenzylamin der allgemeinen Formel II



mit Sulfamid umgesetzt oder

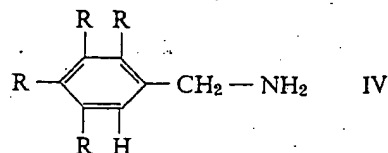
Bei der Bekanntmachung der Anmeldung ist ein Vergleichsversuch ausgelegt worden.

b) ein N,N-Dibenzylamin der Formel II zuerst mit Sulfurylchlorid und die so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel III



mit Ammoniak umgesetzt oder

c) mindestens 2 Mol eines Benzylamins der Formel IV



als freie Base oder in Form eines Salzes mit 1 Mol Sulfamid in Gegenwart von Pyridin umgesetzt.